

201308011A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 健

平成26(2014)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
研究代表者	東 健	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	教授
研究分担者	豊永 高史	神戸大学医学部附属病院	准教授
	森田 圭紀	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	講師
	栗津 邦男	大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻	教授
	間 久直	大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻	助教
	石井 克典	大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻	助教
	岡上 吉秀	株式会社モリタ製作所 第二研究開発部	上席開発員
	本郷 晃史	株式会社モリタ製作所 第二研究開発部	上席開発員
	日吉 勝海	株式会社モリタ製作所 第二研究開発部	係長
	村上 晴彦	株式会社モリタ製作所 第二研究開発部	主任
	川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野	教授
	田中 司朗	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野	講師
	斎藤 豊	独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 内視鏡科	科長 内視鏡センター長
	貝瀬 満	虎の門病院 消化器内科	部長
	上堂 文也	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター 消化管内科	副部長
	井口 秀人	兵庫県立がんセンター 消化器内科	副院長 部長
横井 英人	香川大学医学部附属病院 医療情報部	教授	

目 次

I. 総括研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

東 健 ----- 1

II. 分担研究報告

1.in vitro での安全性・有効性の評価、ガイド光反射強度モニタ装置の開発

栗津 邦男、間 久直、石井 克典 ----- 13

2.レーザー装置・導光ファイバーの開発

岡上 吉秀、本郷 晃史、日吉 勝海、村上 晴彦 ----- 17

3. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

川上 浩司、田中 司朗 ----- 20

4. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

斎藤 豊 ----- 31

5. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

貝瀬 満 ----- 39

6. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

上堂 文也 ----- 42

7. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

井口 秀人 ----- 50

8. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

横井 英人 ----- 52

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 55

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)

総括研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究代表者 東 健 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野
教授

研究要旨

現在、早期消化管粘膜がんに対して内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection:ESD)が高周波電気メスを用いて実施されている。本研究では、電気メスで生じる出血・穿孔等の合併症を改善した、より安全な消化器内視鏡治療のためのレーザー消化器内視鏡治療装置を開発することを目的として、1) レーザー装置開発、2) 導光ファイバー開発、3) ガイド光反射強度モニター装置開発、4) プタの摘出胃による in vitro での安全性・有効性の評価、5) 生体プタによる前臨床試験、を行った。レーザー装置における伝送系の取出し構造については、施術者による操作性を考慮し、伝送路取り出しの方向を水平方向、高さを 120cm とし、炭酸ガスレーザー装置の改造を行なった。また伝送系については、マルチルーメンチューブの固定を冷却水接続口の 1 か所とし、ストレスフリー構造とした。冷却機構を備えた内径 530 μ m の細径中空ファイバーによるレーザー光伝送効率を向上することができ、ESD の操作に必要なパワーが十分得られた。ESD における出血を避けるための可視ガイド光は、反射強度をモニタリングすることによる血管の検出のために、530nm 帯が最適であった。本炭酸ガスレーザーシステムは、in vitro プタ摘出胃及び in vivo 生体プタにおいて、胃粘膜層を切開するが、粘膜層通過後粘膜下層注入材によってレーザー光が吸収され、血管や筋層を傷付けずに、安全に粘膜及び粘膜下層のみを選択的に切除することが出来、より安全な消化器内視鏡治療が実現された。今年度、2 度目の PMDA 薬事戦略事前相談を受けることが出来た。

【研究分担者】

豊永 高史

神戸大学医学部附属病院 准教授

森田 圭紀

神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 講師

粟津 邦男

大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 教授

間 久直

大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 助教

石井 克典

大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー

一工学専攻 助教

岡上 吉秀

株式会社モリタ製作所 第二研究開発部
上席開発員

本郷 晃史

株式会社モリタ製作所 第二研究開発部
上席開発員

日吉 勝海

株式会社モリタ製作所 第二研究開発部
係長

村上 晴彦

株式会社モリタ製作所 第二研究開発部
主任

川上 浩司

京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野 教授

田中 司朗

京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野 講師

斎藤 豊

独立行政法人国立がん研究センター中央病
院 内視鏡科 科長 内視鏡センター長

貝瀬 満

虎の門病院 消化器内科 部長

上堂 文也

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府
立成人病センター 消化器内科 副部長

井口 秀人

兵庫県立がんセンター 消化器内科 副院
長 部長

横井 英人

香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授

A. 研究目的

我が国に多い消化管がんに対する低侵襲治療法として内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が普及されつつあるが、その手技は高度で、約 10%に出血、穿孔等の合併症が認められ、死亡例も報告されている。我々は、ESD で用いられる粘膜下層局注材の光吸収特性に注目し、中赤外波長レーザーを用いた、筋層を損傷しない安全な ESD 手技を提案した。中赤外波長領域では光吸収の強い波長が物質毎に異なり、物質固有の吸収波長と一致した波長のレーザーを用いると特定の物質のみに選択的に光を吸収させることができる。我々はこれまで、中赤外レーザーの一つで医療用に広く用いられている炭酸ガスレーザーの波長 10.6 μm でブタの胃、および ESD 用の局注材として一般的に用いられている生理食塩水やヒアルロン酸ナトリウム溶液の光吸収特性を測定した結果、胃に比べて局注材の光吸収が約 1.5 倍になることを明らかにした。そして、粘膜下層へ局注材を注入して炭酸ガスレーザーを照射すると、粘膜層は切開されるが、粘膜層を貫通した後は局注材でレーザーが吸収され、筋層を傷付けないことが確認でき、より安全な ESD 手技を実現できると考えられる。

本研究では、歯科・耳鼻咽喉科用炭酸ガスレーザー装置を改良し、安全な ESD の実用

化、および普及を目的として、レーザー装置、導光ファイバー、ガイド光反射強度モニタ装置を開発する。

B. 研究方法

1) レーザー装置開発：(株)モリタ製作所が歯科用や耳鼻咽喉科用として製造・販売している炭酸ガスレーザー装置をベースとしてESDに適した装置を開発する。特に、レーザー光の取り出し光路の変更、操作性や光学特性において改善する。

2) 導光ファイバー開発：中赤外波長のレーザーを導光できる光ファイバーは限られており、本研究では中空光ファイバーを使用したファイバー導光路を用いる。従来のガラス製中空ファイバーよりも内視鏡先端部で高い柔軟性(曲率半径 2 cm 以下)を持ち、高い伝送効率(約 70%)、および耐久性を備えたファイバー導光路を開発する。素材の材料特性(材料分析、強度等)の把握とMEMS (Micro Electro Mechanical Systems)技術による超微細加工技術を用いて必要な部品の開発・製作を行う。導光ファイバーは全て内径φ530μm、長さ2.6mの細径中空ファイバーを採用した。これを挿入する水冷機構を備えた伝送系外装処置具も中空ファイバー自体にストレスが付与されないような構造に改造した。(株)モリタ製作所が試作品を作製し、in vitro及びin vivoで評価した。

3) ガイド光反射強度モニタ装置の開発：大阪大学が中心となり、摘出したブタ胃切片の粘膜下層にヒアルロン酸ナトリウム溶液(ムコアップ®、生化学工業)を注入し、切

片の表面から深さ 2 mm の位置に動脈を設置した。ハロゲンランプから発生した白色光を分光器で単色光にしてブタ胃切片に照射し、反射光を CCD カメラで撮影した。照射光の波長を 400–1000 nm の範囲で 10 nm 間隔で変化させ、各波長での反射光画像を撮影した。平成 24 年度の測定では動脈内に血液を封入して測定していたが、測定中に血液中の酸素飽和度が変化してしまうことがわかったため、酸素飽和度を一定に保ちながら血液を循環させるように実験系を変更した。

4) ブタの摘出胃による in vitro での安全性・有効性の評価：摘出したブタの胃を電動ステージ上に乗せ、1.0 mm/s で移動させながらレーザーを照射し、粘膜の切開を行った。内視鏡先端を曲げていない状態でのレーザー出力を 1.8、2.9、4.7 W とし、粘膜表面へ垂直に照射した。内視鏡先端部の曲げ角度を 0°から 30、60、90°と変化させた際のレーザー出力、および粘膜切開深さの変化を測定した。

5) 生体ブタによる前臨床試験：生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行う。レーザーの生物学的安全性、機械的安全性両方の観点からデータを取得、整備し、臨床試験機器概要書にそれらデータを記載する。その結果を基に装置の改良を進めた。

(倫理面への配慮)

本課題で行う医療機器開発において、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に

対する動物愛護に対して十分配慮する。前臨床試験は、ヒトに用いる内視鏡機器を用いて全身麻酔下に行うものであり、苦痛の軽減に最大限考慮しており、適切な方法により安楽処置を行う。また、前臨床試験は、平成 18 年度厚生労働省「内視鏡訓練施設整備事業の補助金」の交付を受けて内視鏡治療・手術関連機器を整備し、全国で唯一生体ブタを用いた医療機器研究開発実験が可能である神戸医療機器開発センター（MEDDEC）において、香川大学の横井、京都大学の川上、田中の協力の下に作成した前臨床試験計画に従って実施した。

C. 研究結果

1) レーザー装置開発

レーザー装置における伝送系の取出し構造については、施術者による操作性を考慮し、伝送路取り出しの方向を水平方向、高さを 120cm とした（図 1）。

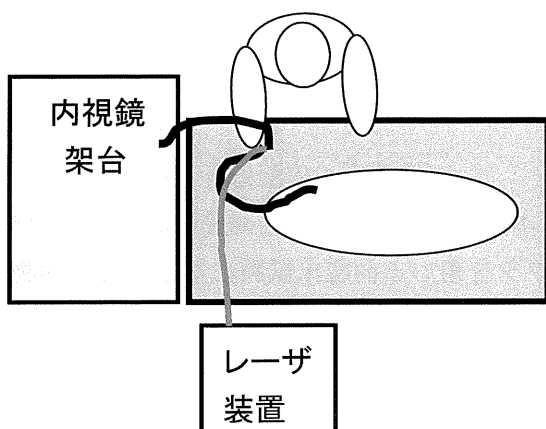
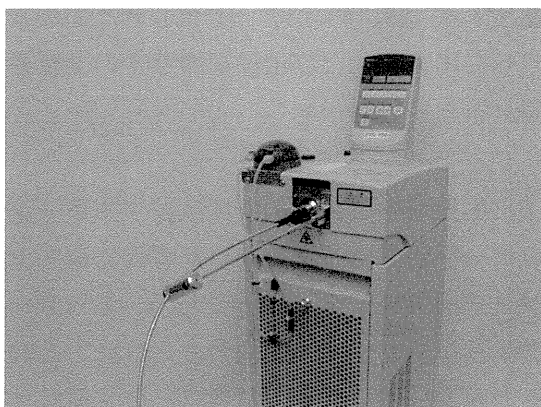


図 1：ESD 施術レイアウトとレーザー装置

レーザー装置本体と導光ファイバーの改善により、視認識および施術に必要なガイド光と炭酸ガスレーザー光の出力要求値を生体ブタ動物実験により把握した。具体的には、視認識に必要なガイド光出力値は 0.2mW 以上、また施術に必要な炭酸ガスレーザー光出力値は、施術部位や施術工程により異なるが、施術範囲を特定するマーキングでは 5W、粘膜切開および粘膜下層剥離では 4~13W、止血処理には 5~8W 程度が適当であった。上記レーザー光の出力要求値は、内径φ530μm、長さ 2.6m の中空ファイバーによって伝送可能であることを確認した。

2) 導光ファイバー開発

一方、処置具構造においては、実装組立時および発熱時に、中空ファイバーと外装チューブ間において応力が蓄積し、中空ファイバーの機械強度が低下するという問題が発生した。この対策として中空ファイバーと外装チューブ間に摺動機構を設け、中空ファイバーへの印加応力を緩和する改良を行なった（図 2、3）。

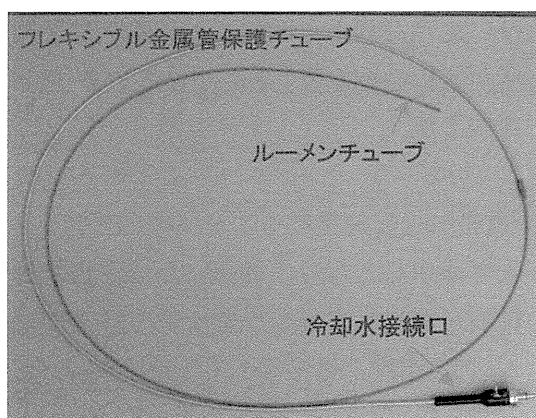


図 2：導光ファイバー

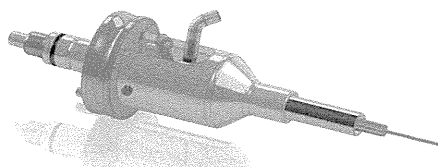


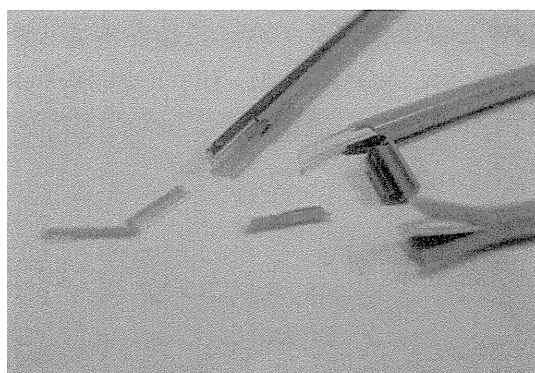
図 3：導光ファイバーの処置具接続部

中空ファイバーのレーザー光とガイド光の透過率を検討したところ、ガイド光のバラツキが認められたが視認するために必要な5%を上回っており、視認には支障が出なかった(表1)。

表1 中空ファイバーの透過率特性

ファイバ- No.	ガイド光 透過率	CO2レーザー光 透過率
1	10.2%	60.6%
2	9.6%	65.2%
3	15.7%	65.7%
4	6.9%	62.1%
5	6.9%	62.0%
6	6.5%	65.2%
7	5.7%	61.2%
8	14.6%	62.6%
9	8.9%	66.2%
10	5.7%	62.0%

伝送処置具の滅菌処理は、 γ 線照射滅菌およびEOG滅菌を実施し、滅菌処理前後において導光ファイバーの光学特性を評価し、共に顕著な劣化は見られなかった。しかしながら γ 線照射滅菌では、導光ファイバーを挿入するPTFE製外装チューブに顕



著な脆性劣化が見られ、本処置具の滅菌処理方法としては不適と判断した(図4)。

図 4： γ 線照射滅菌による外装チューブの脆性劣化

3) ガイド光反射強度モニタ装置の開発

血管部からの反射光強度と粘膜、粘膜下層、筋層からの反射光強度の波長による変化を測定した結果、反射光強度の変化が大きくなったのは波長400-430nm、および530-580nmの範囲であった。

4) ブタの摘出胃による *in vitro* での安全性・有効性の評価

内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴ってレーザー出力が低下する傾向が見られたが、曲げ角度90°での出力低下は最大で12%であった。粘膜切開深さも内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴って減少する傾向が見られたが、レーザー出力の低下が12%であるにもかかわらず、切開深さは最大で53%減少した。

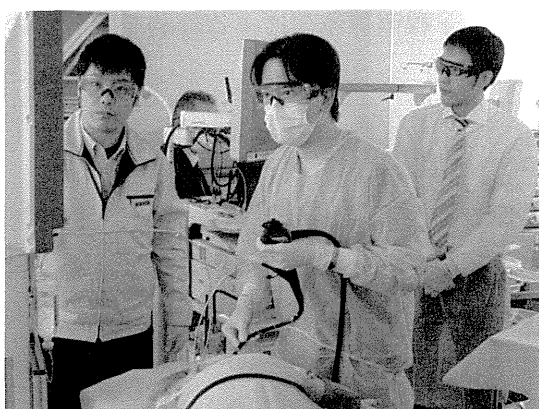
5) 生体ブタによる前臨床試験

平成25年11月30日に班会議を開催すると同時に、改良試作品も用いて、ブタ切

除胃及び生体ブタで検証試験を実施した(図 5、6)。班員からは、ガイド光がやや弱



いことが指摘されたが、十分なレーザーの



パワーも有し、操作上に何ら支障が認められなかった。

図 5:班会議

図 6:班会議における生体ブタ検証試験

さらに、平成 26 年 3 月 17 日に 2 度目の PMDA 薬事戦略事前相談を受け、対面相談に向けての安全性・有効性について以下の事項が明らかになり、論点整理が出来た。

- ・ ファイバーと曲げ強度、柔軟性がどの程度保証できるのか、内視鏡側で屈曲制限を加えて使うとかの形にすることもありえる。
- ・ 動物での評価で基本的に十分と考えているようだが、その根拠となる説明が必要。人での試験については、治験とはい

かなくとも臨床試験は必要である。

- ・ 電気メスの経験があってもレーザーのトレーニングは必要と思う。どのようなトレーニングが必要かは、説明する必要がある。

D. 考察

本研究により開発したレーザー装置および導光ファイバーは、ESD 施術に必要なレーザー出力の要求値を達成できると考える。但し製品化を実現するには、導光ファイバーの透過率のさらなるばらつきを低減し、ファイバー発熱の冷却効率最適化や使用時における導光ファイバーの破断確率の見極めの検討が今後必要である。また止血能力については、高周波電気メスよりも大きな優位性が認められないため、止血専用の処置具先端構造の検討も必要と考える。

来年度には、PMDA 対面相談を受け、臨床試験の実施が出来ると考えている。

E. 結論

内径 $\phi 530\mu\text{m}$ 、長さ 2.6m の中空導光ファイバーを用いて、レーザー ESD 施術におけるガイド光および CO₂ レーザー光の出力要求値を達成できる見通しを得た。また処置具の滅菌処理は EOG 滅菌が有効であることを確認した。

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた ESD の安全性・有効性を評価するため、*in vitro* の実験系を構築し、内視鏡先端部の曲げ角度による粘膜切開能力の変化を明らかにした。切開能力を正確に制御するためにはレーザー出力のみではなく、レーザービーム径の変化を考慮に入れる必要があることがわかった。ま

た、ガイド光を波長 530 nm 付近の緑色光として反射強度をモニタリングすることで血管を検出し、出血を避けられる可能性が示された。レーザーのパワーは既存の機器での 15w と本体の大きな改良は必要無く、射出口の位置を変更することと、中空ファイバーを冷却する装置を付加するに留まり、中空ファイバーも 530 μ m の細径のもので治療操作が可能であり、製品のスペックが決定され、臨床試験への準備が出来た。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

【東 健】【豊永 高史】【森田 圭紀】

1. **Toyonaga T**, Man-i M, **Morita Y**, **Azuma T**. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus Simplified / Hybrid ESD. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*; 24(4): 191-199, 2014.
2. Tanaka S, **Toyonaga T**, **Morita Y**, Fujita T, Yoshizaki T, Kawara F, Wakahara C, Obata D, Sakai A, Ishida T, Ikehara N, **Azuma T**. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in anastomosis site after distal gastrectomy. *Gastric Cancer* 17(2): 371-376, 2014.
3. Obata D, **Morita Y**, Kawaguchi R, Ishii K, Hazama H, Awazu K, Kutsumi H, **Azuma T**. Endoscopic submucosal dissection using a carbon

dioxide laser with submucosally injected laser absorber solution (porcine model). *Surg Endosc* 27(11):4241-4249. 2013.

4. **Toyonaga T**, **Azuma T**. How to prevent complications at ESD of colorectal lesions. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*; 1(2): 365-6-366, 2013.
 5. **Morita Y**, Tanaka S, **Toyonaga T**, **Azuma T**. Barrett's adenocarcinoma in long-segment Barrett's esophagus successfully detected by narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Dig Endosc*; 25(Suppl.2): 201-205, 2013.
 6. Tanaka S, **Morita Y**, **Toyonaga T**. Endoscopic vessel sealing: A novel endoscopic precoagulation technique for blood vessels during endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*; 25(3): 341-2, 2013.
- ##### 2. 学会発表
- 【東 健】【豊永 高史】【森田 圭紀】
- 1) 坂東 正貴、渡邊 大輔、田中 心和、小原 佳子、吉崎 哲也、大井 充、吉江 智郎、石田 司、池原 伸直、**森田 圭紀**、**豊永 高史**、**東 健**、胃潰瘍穿孔との鑑別が困難であった腸管気腫症の 1 例、第 91 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会、大阪、2014
 - 2) 田中 心和、小原 佳子、吉崎 哲也、河原 史明、石田 司、**森田 圭紀**、

- 豊永 高史、東 健、術前に憩室の合併が診断できなかった表在型食道癌の2例、第10回日本消化管学会総会学術集会、福島、2014
- 3) 小原 佳子、田中 心和、吉崎 哲也、河原 史明、石田 司、森田 圭紀、豊永 高史、東 健、電解質異常を伴った巨大直腸腫瘍の1例、第10回日本消化管学会総会学術集会、福島、2014
- 4) 森田 圭紀、豊永 高史、東 健 当院での食道ESDにおける偶発症とその対策、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 5) 奥野 達哉、池原 伸直、吉崎 哲也、河原 史明、池田 篤紀、坂井 文、藤島 佳未、田中 心和、石田 司、鎮西 亮、三木 章、矢野 嘉彦、森田 圭紀、瀬尾 靖、原 重雄、豊永 高史、横崎 宏、東 健、内視鏡切除後遠隔転移を来したLST-NG(偽陥凹型)の一例、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 6) 石田 司、森田 圭紀、豊永 高史、吉崎 哲也、河原 史明、坂井 文、田中 心和、東 健、中村 哲、掛地 吉弘、膜性腎症合併早期胃がんに対するESD後、狭窄を来し、外科的バイパス術を要した1例、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 7) 田中 心和、豊永 高史、森田 圭紀、大腸ESDにおける血管の太さに応じた血管処理の工夫、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 8) 尾野 亘、井上 太郎、滝原 浩守、植田 智恵、中野 利宏、古賀 風太、長谷川 晶子、永田 充、馬場 慎一、中村 彰宏、中道 太郎、松浦 幸、豊永 高史、ESDで切除し得た多発食道顆粒細胞腫の一例、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 9) 尾野 亘、井上 太郎、豊永 高史、植田 智恵、中野 利宏、柳原 恵梨、長谷川 晶子、古賀 風太、永田 充、馬場 慎一、中村 彰宏、中道 太郎、滝原 浩守、松浦 幸、Flash Knife-BTを用いた確実なプレ凝固の方法-遅発穿孔を防ぐために、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 10) 吉崎 哲也、森田 圭紀、河原 史明、坂井 文、田中 心和、石田 司、池原 伸直、豊永 高史、東 健、食道静脈瘤を合併した表在型食道癌に対するESDの検討、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 11) 石田 司、森田 圭紀、豊永 高史、潰瘍(UL)症例に対する当院での胃ESDの治療成績と戦略、JDDW2013、東京、2013
- 12) 河原 史明、田中 心和、吉崎 哲也、小原 佳子、渡邊 大輔、石田 司、池原 伸直、森田 圭紀、豊永 高史、東 健、内視鏡的に切除した胃型粘液

形質を発現する十二指腸高分化型管状腺癌の1例、JDDW2013、東京、2013

13) 森田 圭紀 「Swan Blade」を用いた大腸ESD、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013

14) 池田 篤紀、奥野 達哉、森田 圭紀、当院での食道 T1a-MM、T1b 癌に対する内視鏡治療及び追加治療の戦略、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013

15) 松岡 雄一郎、高橋 明大、熊本 悦子、竹中 完、森田 圭紀、久津見 弘、東 健、黒田 輝、MR 内視鏡システムにおける腔内 RF コイルのリモートチューニング・マッチング、第41回日本磁気共鳴医学会大会、徳島、2013

16) 高橋 明大、熊本 悦子、松岡 雄一郎、森田 圭紀、久津見 弘、東 健、黒田 輝、MR 内視鏡ナビゲーションにおけるワイヤレスコントローラの利用可能性の検討、第41回日本磁気共鳴医学会大会、徳島、2013

17) 森田 圭紀、胃癌の内視鏡治療 第23回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー、2013.

18) 森田 圭紀 全周性表在型食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)術後狭窄予防としてのポリグリコール酸 (PGA)シートの有用性についての基礎的研究、平成25年度内視鏡医学研究振

興財団研究助成報告会、2013.

19) Yoshinori Morita, Up to date in endoscopic diagnosis and treatment of early GI tumors Medical Excellence Japan Seminar、2013.

20) 森田 圭紀、吉崎 哲也、石井 克典、間 久直、栗津 邦男、東 健、CO2レーザーによる新しい ESD 技術の開発、第10回日本消化管学会総会学術集会、福島、2013.

21) 森田 圭紀 早期胃癌に対する内視鏡的治療 第86回日本胃癌学会総会、横浜、2013.

22) Yuichiro Matsuoka, Yoshinori Morita, Hiromu Kutsumi, Takeshi Azuma, Kagayaki Kuroda, Remote tuning and matching adjustment of intra-cavitary RF coil for integrated MR-endoscope system, International Society for Magnetic Resonance in Medicine 21th Annual Meeting & Exhibition, Salt Lake City, 2013

23) Yoshinori Morita, Recent Advances in the Endoscopic Diagnosis and treatment of early stage Esophageal Cancer、Auditorio del ITESM, Campus Ciudad de Mexico, Mexico City, 2013

24) Yoshinori Morita, Recent Advances in the Endoscopic Diagnosis and

- treatment of early stage Stomach and Colon Cancer, Auditorio del ITESM, Campus Ciudad de Mexico, Mexico City, 2013
- 25) Yoshinori Morita, Clinical application of Image-Enhanced endoscopy and Magnifying endoscopy for GI tract, Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte, 2013.
- 26) Yoshinori Morita, ESD for Rectum and colon, Indications and techniques, Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte, 2013
- 27) Yoshinori Morita, ESD for Stomach and Esophagus, Indications and techniques , Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte, 2013.
- 28) Yoshinori Morita, New Challenges for safer ESD , Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte, 2013.
- 29) Yoshinori Morita, The Clinical application of Image-Enhanced endoscopy and Magnifying endoscopy for Colorectal lesion, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota,2013
- 30) Yoshinori Morita, ESD for Rectum and colon, Indications and techniques, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota,2013.
- 31) Yoshinori Morita, ESD for Early gastric cancer, Indications and techniques , VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota, 2013.
- 32) Yoshinori Morita , Circumferential endoscopic submucosal dissection for the management of Barrett's esophagus, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota, 2013.
- 33) Yoshinori Morita, GRAN SESION DE VIDEOS DEL PROFESORES , VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA , Bogota,2013
- 34) Etsuko Kumamoto, Akihiro Takahashi, Yuichiro Matsuoka, Yoshinori Morita, Hiromu Kutsumi, Takeshi Azuma, Kagayaki Kuroda, Navigation technique for MR-endoscope system using a wireless accelerometer-based remote control device, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with 52nd Annual Conference of Japanese

Society for Medical and Biological Engineering, Osaka, 2013.

35) Yuichiro Matsuoka, Akihiro Takahashi, Etsuko Kumamoto, Yoshinori Morita, Hiromu Kutsumi, Takeshi Azuma, Kagayaki Kuroda, High-resolution MR imaging of gastrointestinal tissue by intracavitary RF coil with remote tuning and matching technique for integrated MR-endoscope system, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, Osaka, 2013

36) Yoshinori Morita, Daisuke Obata, Katsunori Ishii, Hisanao Hazama, Kunio Awazu, Takeshi Azuma, Development of New Technique for Endoscopic Submucosal Dissection using Carbon Dioxide Laser, UEGW 2013, Berlin, 2013.

37) Yoshinori Morita, Esophageal and Gastric neoplasia, Diagnosis and ESD Indications, INTERNATIONAL ESD LIVE MADRID 2013 Clinical & Hands-on Course, Madrid, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

本研究に係わる特許は、レーザー治療装置、レーザー出力制御方法、外装チューブ、レーザー伝送路等に関連して、これまでに 7 件出願し、今年度 1 件特許登録が完了した。

1) 岡上吉秀, 西村巳貴則, 日吉勝海, 村上晴彦, 田村吉輝: レーザ伝送路、レーザー治療器具並びにレーザー治療システム, 特願 2011-171489 (2011 年出願).

2) 岡上吉秀, 西村巳貴則, 田村吉輝: 外装チューブ、レーザー伝送路、レーザー治療器具, 特願 2011-106517 (2011 年出願).

3) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 伊藤哲造: レーザ治療装置およびレーザー出力制御方法, 特願 2010-182578 (2010 年出願).

4) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 伊藤哲造: レーザ治療装置およびレーザー出力制御方法, 特願 2010-182579 (2010 年出願).

5) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 村上晴彦, 中井照二: 中空導波路およびレーザー治療装置, 特願 2010-182580 (2010 年出願).

- 6) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 中井照二: 内視鏡先端カバーおよび内視鏡, 特願 2010-182581 (2010年出願)、特許第 5431270号(2013年12月13日登録).

- 7) 岡上吉秀, 西村巳貴則, 日吉勝海, 村上晴彦, 田村吉輝: レーザ伝送路、レーザー治療器具並びにレーザー治療システム, 特願 2010-255535 (2010年出願).

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

本研究に関連する第三者が保有する特許状況を調査した結果、現時点において本開発案件の実施を妨げる障害特許は見当たらない。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究
(*in vitro* での安全性・有効性の評価、ガイド光反射強度モニタ装置の開発)

研究分担者 栗津邦男、間久直、石井克典 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection; ESD) の安全性・有効性を評価するため、*in vitro* の実験系を構築し、内視鏡曲げ角度と粘膜切開深さの関係を明らかにした。また、ESD における出血を避けるため、可視ガイド光の反射強度をモニタリングすることによる血管の検出に最適なガイド光の波長を調べた結果、波長 530 nm 帯が最も適していることがわかった。

A. 研究目的

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた消化管内視鏡治療装置の安全性・有効性を評価するため、ESD で行われる粘膜の切開、および粘膜下層の剥離という二つの過程に対して *in vitro* の実験系を構築し、レーザー照射条件と切開、剥離の程度、筋層への損傷の有無との関係を調べた。これまでの *ex vivo*、*in vivo* での実験で内視鏡曲げ角度による切開能力の変化が見られていたため、内視鏡先端部の曲げ角度の違いによる中空光ファイバー透過率の変化を測定し、内視鏡曲げ角度の変化が切開能力に与える影響を明らかにした。

ESD において問題となる出血を避けるため、可視ガイド光の反射強度をモニタリングすることによる血管の検出を可能とするため、最適なガイド光の波長を調べた。

B. 研究方法

1. *in vitro* での安全性・有効性の評価

摘出したブタの胃を電動ステージ上に乗せ、1.0 mm/s で移動させながらレーザーを照射し、粘膜の切開を行った。内視鏡先端を曲げていない状態でのレーザー出力を 1.8、2.9、4.7 W とし、粘膜表面へ垂直に照射した。内視鏡先端部の曲げ角度を 0°から 30、60、90°と変化させた際のレーザー出力、および粘膜切開深さの変化を測定した。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

摘出したブタ胃切片の粘膜下層にヒアルロン酸ナトリウム溶液 (ムコアップ®、生化学工業) を注入し、切片の表面から深さ 2 mm の位置に動脈を設置した。ハロゲンランプから発生した白色光を分光器で単色光にしてブタ胃切片に照射し、反射光を CCD カメラで撮影した。照射光の波長を 400–1000 nm の範囲で 10 nm 間隔で変化させ、各波長での反射光画像を撮影した。平

成 24 年度の測定では動脈内に血液を封入して測定していたが、測定中に血液中の酸素飽和度が変化してしまうことがわかったため、酸素飽和度を一定に保ちながら血液を循環させるように実験系を変更した。

C. 研究結果

1. *in vitro* での安全性・有効性の評価

内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴ってレーザー出力が低下する傾向が見られたが、曲げ角度 90°での出力低下は最大で 12%であった。粘膜切開深さも内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴って減少する傾向が見られたが、レーザー出力の低下が 12%であるにもかかわらず、切開深さは最大で 53%減少した。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

血管部からの反射光強度と粘膜、粘膜下層、筋層からの反射光強度の波長による変化を測定した結果、反射光強度の変化が大きくなったのは波長 400–430 nm、および 530–580 nm の範囲であった。

D. 考察

1. *in vitro* での安全性・有効性の評価

レーザー出力の低下量と比べて粘膜切開深さの減少が大きかった原因として、中空光ファイバーの曲げに伴うレーザービーム径の拡大が考えられた。そこで、各曲げ角度でのレーザービーム径を測定し、レーザーエネルギー密度と粘膜切開深さの関係を調べた結果、両者の間に線形の相関が見られた。すなわち、粘膜切開深さを正確に制御するためにはレーザー出力だけではなく単位面積あたりに照射されるレーザーエネ

ルギーを制御することが重要であることがわかった。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

ガイド光の反射光強度の変化が大きくなる波長は 400–430 nm、および 530–580 nm のヘモグロビンの吸収が強い範囲であった。内視鏡下での視認性や光源の入手のしやすさを考慮すると、波長 530 nm 帯の緑色の光がガイド光として適していると考えられる。

E. 結論

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた ESD の安全性・有効性を評価するため、*in vitro* の実験系を構築し、内視鏡先端部の曲げ角度による粘膜切開能力の変化を明らかにした。切開能力を正確に制御するためにはレーザー出力のみではなく、レーザービーム径の変化を考慮に入れる必要があることがわかった。また、ガイド光を波長 530 nm 付近の緑色光として反射強度をモニタリングすることで血管を検出し、出血を避けられる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) D. Obata, Y. Morita, R. Kawaguchi, **K. Ishii**, **H. Hazama**, **K. Awazu**, H. Kutsumi, and T. Azuma: “Endoscopic submucosal dissection using a carbon dioxide laser with submucosally injected laser absorber

solution (porcine model),” *Surg. Endosc.* **27**(11), 4241–4249 (2013).

2) D. Kusakari, **H. Hazama**, R. Kawaguchi, **K. Ishii**, and **K. Awazu**: “Evaluation of the bending loss of the hollow optical fiber for application of the carbon dioxide laser to endoscopic therapy,” *Opt. Photon. J.* **3**(4A), 14–19 (2013).

3) R. Kawaguchi, **H. Hazama**, and **K. Awazu**: “Investigation of optical detection method of blood vessels in endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” *Proc. Conf. Laser Surg. Med. 2013*, 74–76 (2013).

2. 学会発表

1) R. Kawaguchi, **H. Hazama**, and **K. Awazu**: “Investigation of optical detection method of blood vessels in endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” Conference on Laser Surgery and Medicine 2013 (CLSM 2013), Pacifico Yokohama, Kanagawa, Japan (25 Apr. 2013).

2) **H. Hazama**, R. Kawaguchi, **K. Ishii**, D. Obata, Y. Morita, H. Kutsumi, T. Azuma, and **K. Awazu**: “Safe treatment of early gastrointestinal cancers with endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” European Conferences in Biomedical Optics (ECBO), Munich, Germany (12–16 May 2013).

3) 草苺大輔, **間久直**, 川口倫奈, **栗津邦男**: “炭酸ガスレーザーを用いた内視鏡的粘

膜下層剥離術における中空光ファイバーの曲げの影響評価,” 第 26 回日本レーザー医学会関西支部会, 大阪大学中之島センター, 大阪府大阪市 (2013 年 7 月 27 日).

4) 川口倫奈, **間久直**, **栗津邦男**: “CO₂ レーザーによる内視鏡下早期消化器がん治療の安全性向上に資する血管検出法の開発,” 電気学会 光・量子デバイス研究会, 東北大学 東京分室, 東京都千代田区 (2013 年 9 月 27 日).

5) D. Kusakari, **H. Hazama**, R. Kawaguchi, and **K. Awazu**: “Evaluation of the bending loss of the hollow optical fiber for application of the carbon dioxide laser to endoscopic submucosal dissection,” Winter Symposium on Photonics and Optoelectronics (W-SOPO 2013), International Asia-Pacific Convention Center Sanya, Sanya, China (2 Dec. 2013).

6) **H. Hazama**, H. Kutsumi, and **K. Awazu**: “Laser lithotripsy with a mid-infrared tunable pulsed laser using difference-frequency generation,” Winter Symposium on Photonics and Optoelectronics (W-SOPO 2013), International Asia-Pacific Convention Center Sanya, Sanya, China (2 Dec. 2013).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究に関する特許をこれまでに 4 件出願している。今後もレーザー出力制御方法等